

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аккласта, 5 мг/100 мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: золедроновая кислота.

1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрат (эквивалентно 5,0 мг золедроновой кислоты безводной).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Аккласта показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для профилактики и лечения следующих заболеваний:

- Остеопороз
 - постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);
 - профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
 - остеопороз у мужчин;
 - профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов;
 - профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией);
- Костная болезнь Педжета.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Остеопороз

Для лечения *постменопаузального остеопороза у женщин и остеопороза у мужчин* рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. При недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей следует дополнительно применять препараты кальция и витамина D.

Для профилактики последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии препарата Акласта принять однократно витамин D в высокой дозе (от 50000 до 125000 МЕ перорально или внутримышечно). При однократном применении препарата Акласта пациентам рекомендовано в течение 14 дней до инфузии ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки и витамина D (800 МЕ в сутки)). После инфузии препарата Акласта в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D.

Для профилактики последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости первую инфузию препарата Акласта следует проводить через 2 и более недель после операции.

Для лечения *остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов*, рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. При недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей у пациентов с остеопорозом следует дополнительно применять препараты кальция и витамина D.

Для профилактики *постменопаузального остеопороза* рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в 2 года.

Для принятия решения о необходимости проведения повторной инфузии следует ежегодно проводить повторную оценку риска возникновения переломов и оценку клинического ответа на терапию.

Для профилактики *постменопаузального остеопороза* очень важно достаточное поступление в организм кальция и витамина D. В случае их недостаточного потребления с пищей рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.

Костная болезнь Педжета

Для лечения костной болезни Педжета рекомендуется однократное введение 5 мг препарата Акласта внутривенно.

Костная болезнь Педжета характеризуется высокой активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата Акласта в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться

преходящая гипокальциемия. На фоне применения препарата Акласта следует обеспечить достаточное потребление витамина D. В добавление к этому строго рекомендовано принимать адекватную дозу кальция (как минимум по 500 мг элементарного кальция 2 раза в сутки) как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата Акласта.

Повторное лечение препаратом Акласта у пациентов с костной болезнью Педжета

После однократного применения препарата Акласта при костной болезни Педжета у пациентов отмечалась продолжительная (около 7,7 лет в среднем) ремиссия. Так как костная болезнь Педжета является хроническим заболеванием, то рекомендуется повторное применение препарата. Повторное применение препарата при болезни Педжета состоит во внутривенном его введении в дозе 5 мг через один год или более от начала лечения. Интервал между введениями препарата Акласта должен определяться индивидуально на основании эффективности лечения и результатов определения концентрации щелочной фосфатазы, которое следует проводить каждые 6–12 месяцев. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния, таких как боль в костях и симптомы компрессии, и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, следующая инфузия препарата Акласта может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность терапии препаратом при долгосрочном применении не определена. У всех пациентов, получающих препарат, периодически следует проводить оценку ответа на терапию и необходимости дальнейшего продолжения лечения с учетом терапевтического эффекта, риска переломов и сопутствующих заболеваний.

У пациентов с низким риском переломов следует рассмотреть возможность отмены препарата после первых трех лет его применения, в то же время у пациентов с высоким риском следует рассмотреть возможность продолжения регулярной терапии. У прекративших лечение пациентов следует проводить повторную оценку риска переломов 1 раз в 2–3 года и при необходимости возобновлять лечение.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекции дозы препарата не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение у пациентов различных возрастов имеют сходный характер.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина < 35 мл/мин противопоказано.

У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью не требуется коррекции дозы препарата.

Дети

Препарат противопоказан к применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет, так как безопасность и эффективность применения препарата Акласта у пациентов данной категории не изучались.

Способ применения

Препарат Акласта, раствор для инфузий, ~~вводит внутривенно инфузионно.~~ Введение препарата следует проводить с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии в течение не менее 15 мин.

Перед введением препарата Акласта следует обеспечить адекватную гидратацию пациента. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также для пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.

Подробные указания о применении препарата и мерах предосторожности перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте, к любым бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;
- беременность, период грудного вскармливания (раздел 4.6);
- нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 35 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Акласта:

- у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести;
- у пациентов в состоянии тяжелой дегидратации;
- у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями и химиотерапией в анамнезе;
- у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе);
- при одновременном применении с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение пациентов, входящими в группу риска.

Терапию препаратом Акласта у пациентов с костной болезнью Педжета должны проводить только квалифицированные врачи, имеющие опыт лечения данного заболевания.

Выраженность послеинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии препарата Акласта.

Золедроновая кислота является действующим веществом как препарата Акласта, так и препарата Зомета (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно.

При наличии гипокальциемии перед началом применения препарата Акласта необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, возникающих после операций на щитовидной и паращитовидной железах, при гипопаратиреозе или снижении всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение пациентов с гипокальциемией.

Нарушения функции почек

Для снижения риска развития нарушений со стороны почек следует соблюдать следующие указания:

Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <35 мл/мин).

Перед каждым введением препарата необходимо определять клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При применении препарата Акласта у пациентов, имеющих факторы риска возникновения нарушений со стороны почек, определение концентрации креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Акласта с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (см. раздел 4.5).

Перед введением препарата Акласта следует обеспечить адекватную гидратацию организма. Это особенно важно для пациентов в возрасте > 65 лет, а также у пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.

Доза препарата при однократной внутривенной инфузии не должна превышать 5 мг, при этом введение препарата Акласта следует проводить в течение не менее 15 мин.

Костно-мышечная боль

В пострегистрационных исследованиях применения бисфосфонатов, в том числе препарата Акласта, были зарегистрированы случаи развития выраженной, в некоторых случаях некупируемой, костно-мышечной, суставной и/или мышечной боли. Указанные симптомы развивались как в первый день лечения препаратом, так и в течение нескольких месяцев после начала терапии. В случае развития тяжелых симптомов следует рассмотреть возможность отмены препарата Акласта. В большинстве случаев после отмены препарата симптомы регрессировали, однако, после возобновления терапии препаратом Акласта или другими бисфосфонатами у группы пациентов симптомы возобновлялись.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

Сообщалось о случаях ОНЧ в постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших препарат Акласта (золедроновую кислоту) для лечения остеопороза.

У пациентов с незаживающими открытыми ранами мягких тканей ротовой полости начало лечения или новый курс необходимо отложить. Пациентам с сопутствующими факторами риска до начала лечения препаратом Акласта рекомендуется провести стоматологическое обследование с индивидуальной оценкой соотношения польза/риск.

Следует учитывать следующие факторы при оценке риска развития ОНЧ у пациентов:

- активность антирезорбтивного препарата (более высокий риск для сильнодействующих веществ), путь введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивную дозу антирезорбентов.
- злокачественные и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекционные заболевания), курение.
- сопутствующее лечение: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи.
- неудовлетворительная гигиена полости рта, патология периодонта, плохо подобранные протезы, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры, например, удаление зубов.

Необходимо мотивировать всех пациентов поддерживать надлежащую гигиену полости рта, регулярно проходить стоматологические осмотры и незамедлительно сообщать о любых симптомах со стороны ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль или припухлость, незаживающие раны или выделения во время лечения золедроновой кислотой. Во время лечения инвазивные стоматологические процедуры должны выполняться с осторожностью и их следует избегать в период, близкий ко времени введения золедроновой кислоты.

Ведение пациентов с развившимся ОНЧ должно осуществляться лечащим врачом в тесном сотрудничестве со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом лечения ОНЧ. Следует рассмотреть временное прекращение лечения золедроновой кислотой до разрешения этого состояния и, по возможности, уменьшения повлиявших факторов риска.

Отмечались случаи возникновения переломов другой локализации (в т.ч. бедренной кости, тазовой кости, коленного сустава, плечевой кости), однако у пациентов, получавших лечение препаратом Акласта, причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена.

Отмечались отдельные случаи возникновения бронхоконстрикции у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе) на фоне приема бисфосфонатов.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза наружного слухового прохода при лечении бисфосфонатами, которые наблюдались, в основном, при длительной терапии. Возможными факторами риска развития остеонекроза наружного слухового прохода являются применение глюкокортикостероидных препаратов, химиотерапия и/или такие местные факторы риска как инфекция или травма. Необходимо помнить о возможности развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами хронической инфекции уха.

Атипичные переломы бедренной кости

Имеются сообщения о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую терапию бисфосфонатами. Эти переломы, поперечные или короткие косые, локализуются на любом

участке от малого вертела до надмышечков и возникают, как правило, спонтанно или после незначительной травмы. До обнаружения бедренных переломов пациенты могут на протяжении нескольких недель или месяцев испытывать боль в области бедра или паха. Переломы часто двусторонние, поэтому при диагностировании перелома бедренной кости у пациента, получающего бисфосфонаты, также необходимо обследовать контрлатеральную бедренную кость. Есть сообщения, что данные переломы сопровождаются медленным заживлением (срастанием). Решение об отмене терапии бисфосфонатами у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедренной кости должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Четкая причинно-следственная связь между применением бисфосфонатов и переломами бедренной кости установлена не была, так как атипичные переломы также возникали у пациентов с остеопорозом, которые не получали терапию бисфосфонатами. Все пациенты, получающие терапию бисфосфонатами, включая препарат Акласта, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха, и любой такой пациент должен быть обследован на наличие у него перелома бедренной кости.

Вспомогательные вещества

Препарат Акласта содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон объемом 100 мл, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными средствами не проводилось. Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на изоферменты цитохрома P450 человека *in vitro*.

Золедроновая кислота характеризуется относительно низкой степенью связывания с белками плазмы (приблизительно 43–55%); лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками из мест связывания, маловероятно.

Золедроновая кислота выводится почками. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Акласта с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

У пациентов с нарушениями почечной функции при применении препарата Акласта совместно с препаратами, которые выводятся преимущественно почками, возможно повышение системного действия данных лекарственных средств.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Акласта во время беременности противопоказано.

Препарат Акласта может оказывать неблагоприятное воздействие на плод. В исследованиях у животных выявлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Нет данных о применении препарата во время беременности у человека.

При возникновении беременности во время терапии бисфосфонатами возможен риск возникновения внутриутробных пороков развития плода (например, аномалий развития скелета и других аномалий внутриутробного развития). Зависимость риска от величины временного промежутка между прекращением терапии бисфосфонатами и моментом зачатия, пути введения и особенностей конкретного препарата неизвестна.

Золедронат сохраняется в костном матриксе и постепенно высвобождается и после окончания лечения, что может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет. Количество высвободившегося препарата зависит от общей полученной дозы. Системное воздействие в результате этого процесса, как и суммарный риск рассчитать нельзя.

Пациентки репродуктивного возраста должны быть предупреждены о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Акласта.

Лактация

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Акласта в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

В исследованиях у животных золедроновая кислота подавляла фертильность в дозе 0,1 мг/кг в сутки. Нет данных о влиянии золедроновой кислоты на фертильность у человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии препарата Акласта на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами нет. Однако, в связи с тем, что головокружение является одним из побочных эффектов препарата Акласта, пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанного нежелательного явления следует воздержаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Лечение различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактика остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, профилактика последующих переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости

При внутривенном введении 5 мг препарата Акласта 1 раз в год для лечения постменопаузального остеопороза у женщин, остеопороза у мужчин, для профилактики последующих переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, для профилактики и лечения остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов и для лечения костной болезни Педжета большинство

нежелательных реакций (НР) были слабо или умеренно выраженными. После внутривенного введения препарата Акласта у данных пациентов наиболее часто наблюдались следующие НР длительностью обычно не более 3-х дней («постдозовые» симптомы): лихорадка (18,1%), миалгия (9,4%), гриппоподобный синдром (7,8%), артралгии (6,8%), головная боль (6,5%). Большинство вышеназванных НР, отмечавшихся в течение 3-х дней после введения препарата, были слабо или умеренно выраженными. При повторном введении препарата частота данных НР значительно уменьшалась.

Выраженность постинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии препарата Акласта (см. раздел 4.4).

Профилактика постменопаузального остеопороза

При применении препарата Акласта для профилактики постменопаузального остеопороза (ПМО) общий профиль безопасности препарата был сравним с таковым при лечении ПМО, за исключением НР, возникавших в течение 3-х дней после инфузии: боль, лихорадка, озноб, миалгия, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, головокружение, артралгия, частота которых была выше у пациенток, получавших препарат для профилактики ПМО. Большинство этих НР были легкой или средней степени выраженности и проходили в течение 3-х дней после появления. При повторном введении препарата частота встречаемости данных НР значительно уменьшалась.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены НР, связанные (по мнению лечащих врачей) с применением препарата для лечения различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактики остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, и для профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости. НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты использованы следующие критерии:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

нечасто – грипп, назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – снижение аппетита.

Психические нарушения:

нечасто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

нечасто – заторможенность*, парестезия, сонливость, тремор, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – конъюнктивит, боль в глазах;

редко – увеит*, эписклерит, ирит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – повышение артериального давления, внезапное покраснение лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – кашель, одышка*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – тошнота, рвота, диарея;

нечасто – диспепсия*, боль в верхних отделах живота, боль в животе*, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, гипергидроз*, кожный зуд, эритема.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

часто – миалгия*, артралгия*, боль в костях, боль в спине и конечностях;

нечасто – боль в области шеи, скованность в мышцах*, отек в области суставов*, мышечные спазмы, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения*, скелетно-мышечная боль, скованность суставов*, артрит, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, поллакиурия, протеинурия;

неизвестно – тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – лихорадка;

часто – гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость*, астения, боль*, общее недомогание;

нечасто – периферические отеки, жажда*, реакции острой фазы*, некардиогенная боль в груди.

* В отдельных исследованиях наиболее часто были отмечены следующие НР: *очень часто* – миалгия, артралгия, повышенная утомляемость, боль; *часто* – заторможенность, одышка, диспепсия, эзофагит, боль в животе, гипергидроз, скованность в мышцах, отек в области суставов, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, скованность в суставах, снижение аппетита, жажда, реакции острой фазы; *нечасто* – увеит.

В ходе отдельных исследований были зарегистрированы НР, частота развития которых в группе применения препарата Акласта была ниже, чем у пациентов, получавших плацебо.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны органа зрения: покраснение глаз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит (у пациентов, получающих глюкокортикостероиды), зубная боль.

Общие нарушения и реакции в месте введения: реакции в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации С-реактивного белка.

Нарушения метаболизма и питания: гипокальциемия.

Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия.

Ниже представлены НР, связанные с применением препарата для профилактики ПМО (по мнению лечащих врачей): 1) НР, отмечавшиеся более чем один раз при введении препарата Акласта для профилактики ПМО и не зарегистрированные при применении препарата Акласта для лечения различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактики остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, и для профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; 2) НР, частота которых была выше у женщин, получавших препарат для профилактики ПМО (по сравнению с другими категориями пациентов).

Частота развития данных НР, оценивалась следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Нарушения метаболизма и питания:

часто – снижение аппетита.

Психические нарушения:

нечасто – тревога.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – тремор, заторможенность;

нечасто – гипестезия, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – конъюнктивит, боль в глазах, ирит;

нечасто – нечеткое зрение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота;

часто – боль в животе, боль в верхних отделах живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – повышенное потоотделение в ночное время.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

очень часто – миалгия;

часто – скелетно-мышечная боль, спазм мышц, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, боль в области челюсти, боль в области шеи;

нечасто – боль в боку;

очень редко – боль в ухе (остеонекроз наружного слухового прохода).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – боль, озноб;

часто – периферические отеки, реакции в месте введения препарата, некардиогенная боль в области грудной клетки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения функции почек

При внутривенном введении бисфосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек с повышением концентрации креатинина крови и, в редких случаях, с острой почечной недостаточностью.

Нарушения функции почек после однократного применения золедроновой кислоты наблюдались у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, либо при наличии дополнительных факторов риска (например, пожилой возраст, онкологические пациенты, получающие химиотерапию, сопутствующее применение нефротоксических или диуретических препаратов, или тяжелая дегидратация) с преобладанием у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг каждые 3–4 недели.

При этом у пациентов с нарушениями функции почек или любым из вышеперечисленных факторов риска почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа или приводящая к летальному исходу, встречалась редко. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Акласта у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности.

При терапии препаратом Акласта в течение 3-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом частота повышения концентрации креатинина в плазме крови и развития нарушения функции почек и почечной недостаточности не отличалась от таковой при применении плацебо. У пациенток, получавших препарат Акласта, несколько чаще наблюдалось преходящее повышение концентрации креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8% и 0,8% соответственно).

При применении препарата Акласта в течение 2-х лет у мужчин с остеопорозом частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема алендроновой кислоты.

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, на фоне терапии препаратом Акласта частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема ризедоновой кислоты.

При применении препарата у пациентов с переломами бедренной кости частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

При применении препарата у пациентов для профилактики постменопаузального остеопороза частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

Гипокальциемия

У пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне применения препарата Акласта в 0,2% случаев отмечалось снижение содержания кальция ($<1,87$ ммоль/л) в сыворотке крови, клинических признаков гипокальциемии при этом не наблюдалось.

При применении препарата у пациентов с переломами бедренной кости, при мужском остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов, не было пациентов, которым потребовалась срочная терапия при концентрации кальция в плазме крови $<1,87$ ммоль/л.

При применении препарата у пациентов для профилактики постменопаузального остеопороза одной пациентке потребовалась срочная терапия при содержании кальция в плазме крови $<1,87$ ммоль/л.

У пациентов с болезнью Педжета приблизительно в 1% случаев обнаруживалась переходящая гипокальциемия, сопровождавшаяся клиническими проявлениями.

Реакции в месте введения препарата

При применении препарата Акласта у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в 0,7% случаев отмечались покраснение, отечность и/или болезненность в месте введения.

У пациентов с переломами бедренной кости частота развития местных реакций была сравнимой с таковой в группе плацебо.

При лечении остеопороза у мужчин частота развития реакций в месте введения препарата Акласта составляла 2,6% (по сравнению с 1,4% в группе приема алендроновой кислоты).

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, не отмечалось реакций в месте введения препарата.

При применении препарата для профилактики постменопаузального остеопороза частота развития реакций в месте введения препарата Акласта составляла 1,1% (по сравнению с 2,0% в группе плацебо).

Остеонекроз челюсти

Случаи развития остеонекроза (наиболее часто – остеонекроз челюсти) имели место в основном у онкологических пациентов, получающих лечение антирезорбентами (включая

золедроновую кислоту – нечасто), в большинстве случаев после экстракции зуба или иных стоматологических манипуляций. У большинства пациентов были симптомы местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит. Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются онкологические заболевания, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, глюкокортикостероиды, радиотерапия) и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующая стоматологическая патология). Хотя причинно-следственная связь остеонекроза челюсти с применением бисфосфонатов не установлена, следует избегать стоматологических операций, поскольку сроки восстановления после указанных операций могут увеличиваться (см. раздел 4.4).

В крупном клиническом исследовании с участием 7736 пациентов случай остеонекроза челюсти развился у 1 пациента, получавшего препарат Акласта, и у 1 пациента, получавшего плацебо. В обоих случаях отмечалось разрешение процесса. Случаи остеонекроза челюсти наблюдались в постмаркетинговом периоде.

При применении препарата Акласта у пациентов с переломами бедренной кости, при мужском остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов, а также при применении препарата для профилактики постменопаузального остеопороза не отмечалось случаев развития остеонекроза челюсти.

Фибрилляции предсердий

При применении препарата Акласта у пациенток с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий на фоне терапии препаратом Акласта составляла 2,5% (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9% (75 из 3852) у пациентов, не получавших лечение препаратом (группа плацебо). У 1,3% больных (51 пациентка из 3862), получавших препарат Акласта, и у 0,6% (22 пациента из 3852) в группе плацебо данное нежелательное явление было расценено как серьезное. Причина повышения частоты фибрилляции предсердий на фоне терапии препаратом Акласта в данном исследовании не установлена. Повышение частоты фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо, отмеченное в данном исследовании, не было обнаружено в других клинических исследованиях золедроновой кислоты.

Отдельные сообщения о нежелательных явлениях

Во время проведения пострегистрационных исследований были выявлены следующие побочные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НР не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна). НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушение со стороны органа зрения: склерит, воспаление периорбитальных тканей.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивницу.

Нарушения метаболизма и питания: дегидратация (развивающаяся вследствие постинфузионных явлений, таких как лихорадка, рвота и диарея), гипофосфатемия.

Нарушения со стороны сосудов: выраженное снижение артериального давления (у пациентов с факторами риска).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: остеонекроз челюсти.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или случаи летального исхода*.

*особенно у пациентов с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилой возраст, сопутствующая терапия нефротоксическими препаратами, диуретическими средствами или при тяжелой дегидратации).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время не существует достаточно клинических данных о случаях передозировки препаратом. Пациенты, получившие дозу препарата, которая превосходит рекомендуемую, должны находиться под наблюдением врача.

При острой передозировке золедрановой кислоты (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, гипокальциемию, гипофосфатемию, гипомagneмию.

Лечение

В случае передозировки препаратом, сопровождающейся клинической симптоматикой (онемение, ощущение покалывания, особенно в области рта, мышечные спазмы и т.д.), показано внутривенное введение растворов, содержащих ионы кальция, магния и фосфаты. При невозможности внутривенного введения препаратов кальция, возможен их пероральный прием.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08.

Механизм действия

Золедроновая кислота, представитель класса азотсодержащих бисфосфонатов, действует преимущественно на костную ткань, подавляет активность остеокластов и резорбцию костной ткани.

Фармакодинамические эффекты

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в костной ткани и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фarnезилпирофосфатсинтетаза (ФПС); при этом не исключается возможность других механизмов действия лекарственного вещества. Продолжительный период действия препарата определяется высоким аффинитетом к активному центру ФПС и выраженным сродством к минерализованной костной ткани.

На фоне применения препарата Акласта наблюдается быстрое снижение показателей костного обмена с повышенных постменопаузальных значений до минимально допустимого уровня (к 7 дню для показателей костной резорбции и к 12 неделе для показателей костного формирования). Впоследствии показатели костного обмена стабилизируются в пределах пременопаузальных значений.

Клиническая эффективность и безопасность

На экспериментальных моделях ускоренной остеорезорбции при длительном применении золедроновой кислоты показано, что золедроновая кислота значительно ингибирует костную резорбцию без нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани, дозозависимо уменьшает активность остеокластов и частоту активации новых очагов ремоделирования как в трабекулярной (губчатой), так и в кортикальной (компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой костной ткани и аберрантной аккумуляции остеоида, а также дефектов минерализации костной

ткани. За исключением высокого антирезорбтивного действия, влияние золедроновой кислоты на костную ткань сходно с таковым для других бисфосфонатов.

При применении препарата Акласта у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (значения Т-критерия минеральной плотности костной ткани шейки бедра менее -2.5) отмечалось статистически достоверное снижение риска вертебральных переломов на 70% к концу 3 года лечения, а также уменьшение риска возникновения одного или более новых/повторных переломов и вертебральных переломов средней/тяжелой степени на 60–70%. У пациенток с остеопорозом в возрасте 75 лет и старше при лечении препаратом Акласта достигалось снижение риска возникновения вертебральных переломов на 61%.

При лечении препаратом Акласта относительный риск возникновения переломов бедренной кости к 3 году терапии снижался на 40%. При лечении препаратом Акласта относительный риск возникновения любых клинических переломов, невертебральных переломов любой локализации (исключая переломы фаланг пальцев и костей лицевой части черепа) снижалось на 33% и 25% соответственно. При применении препарата в течение 3-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечалось увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков, бедренной кости в целом, в области шейки бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в среднем на 6,9%, 6%, 5% и 3,2% соответственно.

На фоне терапии препаратом Акласта в течение 1 года у пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) и β-С-концевых телопептидов крови до пременопаузального уровня. При повторных введениях препарата в течение 3 лет не было отмечено дальнейшего снижения в крови содержания маркеров ремоделирования кости.

Применение препарата Акласта в течение 3 лет существенно снижало темпы потери роста у пациенток, а также способствовало повышению физической активности у пациенток в постменопаузе с остеопорозом и вертебральными переломами.

При введении препарата пациентам (мужчинам и женщинам) с недавними (в течение 90 дней) переломами проксимального отдела бедренной кости (возникшими вследствие минимальной травмы, и требовавшими хирургического вмешательства) отмечалось снижение частоты последующих остеопоротических переломов любой локализации на 35% по сравнению с плацебо (из них клинически значимых вертебральных переломов – на 46%, невертебральных переломов – на 27%). При применении препарата Акласта у данной категории пациентов относительный риск летальных исходов (независимо от их причины) снижался на 28%. У пациентов с переломами бедренной кости при применении препарата Акласта в течение 2 лет отмечалось увеличение МПКТ бедренной кости в целом и в области шейки бедренной кости на 5,4% и 4,3% соответственно.

При применении препарата 1 раз в год у мужчин с первичным (сенильным) или вторичным (при гипогонадизме) остеопорозом в течение 2 лет отмечалось выраженное повышение МПКТ поясничных позвонков.

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, терапия препаратом Акласта в течение года также значительно увеличивала МПКТ (поясничных

позвонков, шейки бедра, вертела, лучевой кости), не оказывая отрицательного влияния на структуру костной ткани и минерализацию.

При применении препарата Акласта для профилактики постменопаузального остеопороза 1 раз в 2 года у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет отмечалось повышение МПКТ поясничных позвонков на 6,3% и 5,4% соответственно. При введении препарата 1 раз в 2 года МПКТ бедренной кости увеличилась на 4,7% и 3,2% у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет соответственно.

У женщин с различной длительностью постменопаузы при введении препарата Акласта 1 раз в 2 года отмечалось снижение концентрации β -С-концевых телопептидов крови на 44–46 % (до пременопаузального уровня) и N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) на 55–40%.

При лечении препаратом Акласта у пациентов с костной болезнью Педжета отмечался статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, нормализация костного метаболизма и активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Терапевтический ответ при применении препарата Акласта сохраняется дольше, чем при применении ризедроновой кислоты (7,7 лет по сравнению с 5,1 лет).

Выраженное снижение болевого синдрома на 6 месяце после однократного введения препарата Акласта в дозе 5 мг сравнимо с анальгезирующим эффектом ризедроновой кислоты в дозе 30 мг в сутки.

У пациентов с постменопаузальным остеопорозом и костной болезнью Педжета золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной костной ткани, не нарушает процессов костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной архитектоники трабекулярной костной ткани.

5.2. Фармакокинетические свойства

Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

Распределение

После начала введения препарата концентрация золедроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, достигая максимума в конце инфузии.

После окончания инфузии происходит быстрое уменьшение концентрации золедроновой кислоты в плазме крови (до уровня <10% от максимального значения через 4 часа и до <1% от максимального значения через 24 ч), затем в течение длительного периода в плазме крови сохраняются низкая концентрация препарата (не превышающая 0,1% от максимальной).

Биотрансформация

Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится почками в неизмененном виде.

Элиминация

Золедроновая кислота выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч (α -фаза) и 1,87 ч (β -фаза) и

длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч (γ -фаза). Быстрое снижение концентрации препарата (α и β фазы) в плазме крови возможно связано с быстрым распределением золедроновой кислоты в костной ткани и выведением ее почками. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней.

В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальное количество связывается исключительно с костной тканью, после чего наблюдается очень медленное высвобождение золедроновой кислоты обратно из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расы и массы тела пациента. Установлено, что вариабельность плазменного клиренса золедроновой кислоты у одного и того же пациента и у разных пациентов составляет соответственно 36% и 34%. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут ведет к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Связывание золедроновой кислоты с белками плазмы крови невысокое (23–40%) и не зависит от ее концентрации.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Нарушение функции почек

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина и составляет $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина, средние значения которого 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22–143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование.

Небольшое увеличение AUC_{0-24} (на 30–40%) при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести по сравнению с нормой и отсутствие кумуляции препарата при многократном введении независимо от функции почек, позволяют считать, что нет необходимости в коррекции дозы золедроновой кислоты при нарушении функции почек легкой (клиренс креатинина = 50–80 мл/мин) и средней (клиренс креатинина = 35–50 мл/мин) степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 35 мл/мин) противопоказано из-за повышения риска возникновения почечной недостаточности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- маннитол,
- натрия цитрат,
- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Раствор препарата Акласта несовместим с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы (например, в одной системе для внутривенного капельного введения).

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 100 мл препарата в бесцветный флакон из циклоолефина сополимера, укупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с “flip-off” устройством. К флакону прикреплена полимерная лента для крепления флакона.

Вторичная упаковка

По одному флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

При подготовке и проведении инфузии следует соблюдать правила асептики.

До введения препарата Акласта следует визуально оценить качество и цвет раствора. Препарат нельзя применять при изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц.

Препарат Акласта не следует смешивать или вводить вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта препарата Акласта с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. Для введения препарата всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Неиспользованный раствор препарата Акласта, оставшийся во флаконе, применять нельзя.

Раствор препарата Акласта желательно использовать непосредственно после вскрытия флакона. Неиспользованный сразу раствор можно хранить в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С не более 24 часов. В случае если раствор охлажден, перед введением его следует выдержать в помещении до достижения комнатной температуры.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д.

Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

Республика Казахстан

ТОО «Сандоз Казахстан», 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, д. 95;

Телефон: +7 (727) 258 10 48.

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010750)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Акласта доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.